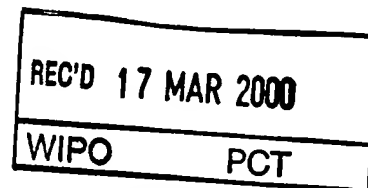


JP00/450
日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

U97890021
EKU 27.01.00



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 7月 1日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第188242号

出願人

Applicant(s):

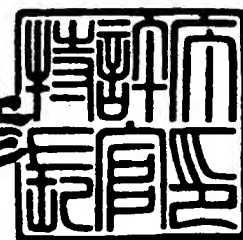
武田薬品工業株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月 3日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3011668

【書類名】 特許願
 【整理番号】 A99-0127
 【提出日】 平成11年 7月 1日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 B30B 15/00
 C23C 14/00

A61K 9/20

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市水尾4丁目3番33号

【氏名】 亀岡 紀夫

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県伊丹市北野6丁目5-1番608号

【氏名】 清水 寿弘

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市山田西2丁目9番A1-413号

【氏名】 田畑 哲朗

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100077012

【弁理士】

【氏名又は名称】 岩谷 龍

【電話番号】 06-4796-1300

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066372

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 付着防止処理を施した打錠用杵

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 クロームドッペーNコーティングで付着防止処理した打錠用杵。

【請求項 2】 付着性物質を含有する錠剤を成形するための打錠機（1）
に用いる杵（4、6）に適用した請求項 1 の打錠用杵。

【請求項 3】 付着性物質が糖アルコールである請求項 2 の打錠用杵。

【請求項 4】 糖アルコールがD-マンニトールである請求項 3 の打錠用杵。

【請求項 5】 付着防止のためにクロームドッペーNコーティングで付着防止処理した杵を具用することを特徴とする打錠機。

【請求項 6】 請求項 5 の打錠機を使用することを特徴とする錠剤の製造方法。

【請求項 7】 錠剤が付着性物質を含有する請求項 6 の錠剤の製造方法。

【請求項 8】 付着性物質が糖アルコールである請求項 7 の錠剤の製造方法。

【請求項 9】 糖アルコールがD-マンニトールである請求項 8 の製造方法。

【請求項 10】 請求項 9 の製造方法によって製造されたD-マンニトール含有錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、例えば付着性のある薬理作用物質、付着性のある賦形剤（例えば糖アルコール）などの付着性物質を含有する錠剤の製造に用いられ、好適な離型性を有する打錠用杵に関する。

さらに本発明は、かかる打錠用杵を具有した打錠機、該打錠機を使用する錠剤の製造方法および該製造方法によって製造される錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

一般の錠剤は、打錠機に設けられた杵と臼とを用いて打錠末を圧縮成型することにより打錠される。即ち、回転盤に付設された臼内に臼孔を形成し、臼孔の下方に配置した下杵の位置を調整して臼孔内の空間を所定容積に設定し、この臼孔内に粉末薬剤等の打錠末を収納したのち上杵で圧縮して錠剤を形成し、その後、下杵で押し上げて上記錠剤を臼孔内から取り出すように構成してある。

上記の杵は、頻繁に繰り返される上記圧縮操作で容易に変形してはならないことから高い機械的強度が要求され、従来は超鋼合金や合金工具鋼を用いて形成されており、さらに腐食対策として杵表面にクロムメッキ等を施したものも使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

上記合金工具鋼などを用いた従来の件は、その金属材料が基本的に表面に打錠末が付着する性質を有しており、特に打錠用末が例えば付着性のある薬理作用物質、付着性のある賦形剤（例えば糖アルコール）などの付着性物質を含む場合これを打錠するときは上記金属材料への付着が一層進行しやすい。これらの付着が杵に発生すると打錠末と杵の表面の離型性が悪くなり、打錠された錠剤表面が粗面になったり、錠剤表面に明瞭な刻印を形成できなくなったりする等の問題が生じる。

本発明は、上記問題点を解消し、特に、例えば付着性のある薬理作用物質、付着性のある賦形剤（例えば糖アルコール）などの付着性物質を含有する製剤について錠剤を成型するための打錠機に好適な、優れた離型性を有する打錠用杵を提供することを技術的課題とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意検討を行った結果、母材（たとえば合金工具鋼）にクロムドッペーN（Cr-Dope'-N）でコーティングを施した杵は優れた離型性を有するとの予想外の新知見を得、さらに検討を重ねて、本

発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は、

- (1) クロームドッペーNコーティングで付着防止処理した打錠用杵、
 - (2) 付着性物質を含有する錠剤を成形するための打錠機(1)に用いる杵
-
- (4、6)に適用した上記(1)の打錠用杵、
 - (3) 付着性物質が糖アルコールである上記(2)の打錠用杵、
 - (4) 糖アルコールがD-マンニトールである上記(3)の打錠用杵、
 - (5) 付着防止のためにクロームドッペーNコーティングで付着防止処理した杵を具用することを特徴とする打錠機、
 - (6) 上記(5)の打錠機を使用することを特徴とする錠剤の製造方法、
 - (7) 錠剤が付着性物質を含有する上記(6)の錠剤の製造方法、
 - (8) 付着性物質が糖アルコールである上記(7)の錠剤の製造方法、
 - (9) 糖アルコールがD-マンニトールである上記(8)の製造方法、および
 - (10) 上記(9)の製造方法によって製造されたD-マンニトール含有錠剤。

【0006】

本発明の打錠用杵の原料として用いられる母材は従来技術において、打錠用杵材として用いられるものはどのようなものでもよく、具体的には例えば、超硬合金、合金工具鋼、焼結合金など頻繁に繰り返される圧縮操作で容易に変形せず高い機械的高度を有するものであればどのようなものでもよく、より具体的には、SKS2、SKD、NHアロイ、SUS440Cなどが挙げられるが、SKS2が最も好ましい。

【0007】

さらに詳論すれば、鉄を95%、クロムを1%、タングステンを1.5%、炭素1%、ケイ素を0.35%、マンガンを0.8%、リンを0.03%、イオウを0.03%(%はいずれも重量比、以下も同じ)を含む合金工具鋼で製造したSKS2やコバルトを36~53%、クロムを27~35%、タングステンを1

0～20%、炭素を2～3%含有する成分にタンタルとニオブの少なくともいずれか一方を0.2～5%加え、さらに所望によって鉄を1～5%、ケイ素を1～3%加え、必要な場合さらにニッケルを5%以下を加えたことを特徴とする焼結合金等が好ましい。

【0008】

母材のクロームドッペーNによるコーティングは自体公知の方法、例えば物理蒸着技術の一種であるスパッタリング法によって行うことができ、より具体的には例えば型技術第8巻第5号(1993年4月号)第70～78頁に記載された方法によって容易に行われる。

【0009】

本発明における錠剤は、医薬品に限らず、農薬、肥料、食品、プラスチック、セラミック、金属などを含む。これらの錠剤は例えば医薬における薬理活性成分のように生理活性成分を含む場合が多く、薬理活性成分はどのようなものでもよい。薬理活性成分は特に限定されない。

【0010】

本発明に使用する打錠末は付着性物質を含む。そのような付着性物質として付着性薬理活性成分、付着性のある賦形剤(例えば糖アルコール)が挙げられる。付着性のある薬理活性成分として、例えば3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン フマレート、リセドロネート、塩酸ピオグリタゾン等が例示される。又さらに打錠末に付着性のある賦形剤が含まれるとき、薬理活性成分は付着性がなくてもよい。付着性がなくても本発明に使用されてよい薬理活性成分としては、例えばランソプラゾール、塩酸マニジピン、塩酸デラプリル、カンデサルタンシレキセチル、ピンボセチン、セラトロダスト等が挙げられる。

従って、錠剤を製造する場合は、上記薬理活性成分以外に例えば賦形剤あるいは結合剤として杵に付着性がある糖アルコールが打錠末原料として使用される。

【0011】

糖アルコールも医薬用途のみならず、農薬、肥料、食品、プラスチック、セラ

ミック、金属の分野で使用される糖アルコールを含む。医薬用途の糖アルコールとしては、具体的にはエリスリトール、D-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、マルチトール、無水マルトース、含水マルトース、無水ラクチトール、無水マルトース、含水マルトース、無水ラクチトール、含水ラクチトール、還元麦芽糖水アメが挙げられる。

また、複数の糖アルコールを組み合わせて用いることもできる。

【0012】

錠剤はいわゆる錠剤の形状を有する物ならどのようなものでもよく、薬物を含む有する細粒、ペレット等を包含する錠剤であってよいことは言うまでもない。

かかる錠剤を製造する場合、通常上記薬理活性成分（薬物）は賦形剤、滑沢剤、崩壊剤などと混合して打錠末となしこれを杵と臼で圧縮されて錠剤が製造される。本発明においては、通常は例えば糖アルコール又は付着性を有する薬物が打錠末に含有されている。このようにして得られる錠剤を常法に従ってさらに表面コーティングして製品としてもよい。また錠剤には必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、香料、フレーバーなどの製剤添加剤を打錠末に配合することもできる。

【0013】

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖などの糖類、D-マンニトール、D-ソルビトールなどの糖アルコール、デンプン（例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、小麦デンプンなど）、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

【0014】

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

【0015】

結合剤の好適な例としては、例えばデンプン、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチ

ン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

【0016】

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、 α 化デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0017】

コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、ヒマシ油、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラキット（ローム社製、西ドイツ、アクリル酸系共重合物）、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルアセタリジエチルアミノアセテート、ワックス類およびタルク、酸化チタン、ベンガラ等の色素などが挙げられる。

【0018】

酸味料としては、例えばクエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

人工甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

香料としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えばレモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリーなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、ベンガラ、タルク、タール系色素などが挙げられる。

【0019】

打錠末中の糖アルコールの使用割合は、一概に言えず広範囲に渉る。具体的に

約0.001~99.5%、より好ましくは約0.01~90%、最も好ましくは約0.1~90%程度である。

打錠圧は通常は約0.1~3.0トン/杵程度であり、好ましくは0.8~1.6トン/杵程度である。

臼の内径は通常は約3~20mm程度、好ましくは5~13mm程度である。
臼の形状は円形でもよいし、オーバル、オブロングなど異形の場合もある。

【0020】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を図面に基づき説明する。

図1は、本発明の実施形態の杵を用いた回転式打錠機の概略断面図である。図1に示すように、この回転式打錠機(1)の回転盤(2)には、周方向に所定間隔を置いて複数の臼を配置しており、この臼(3)内に臼孔(3a)を形成してある。

【0021】

この臼孔(3a)の上方には、上杵(4)を臼孔(3a)に対して上下動可能に上杵保持盤(5)に保持してある。また、臼孔(3a)の下方には下杵(6)を保持盤(7)に上下動可能に保持し、この下杵(6)の杵先を臼孔(3a)内に下方から突入させてある。

【0022】

上記上杵(4)の上方には、上杵(4)の上端に設けた頭部と接触するように上杵ガイドレール(8)を配置しており、一方、下杵(6)の下方には、下杵(6)の下端に設けた頭部と接触するように下杵ガイドレール(9)を配置してある。そして、上記回転盤(2)と上杵保持盤(5)及び下杵保持盤(7)は同軸に回転駆動され、この回転により上杵(4)と下杵(6)はそれぞれ両ガイドレール(8・9)に案内されて所定位置で上下に駆動される。

上記上杵(4)と下杵(6)とは、いずれも合金工具鋼にクロームドッペーNコーティングを施してある。

【0023】

上記回転式打錠機では次の手順で錠剤が打錠される。

最初に、下杵ガイドレール(9)により下杵(6)が所定高さに位置決めされて臼

孔(3a)内の空間が所定容積に設定され、充填ゾーンにおいてこの白孔(3a)内に打錠末(10)が充填される。次いで、圧縮ゾーンにおいて上杵(4)が上杵ガイドレール(8)に案内され下方へ移動して圧縮ローラに導かれ、上記打錠末(10)が圧縮されることにより打錠される。

【0024】

その後、上杵ガイドレール(8)に案内されて上杵(4)が持ち上げられ、取り出しゾーンにおいて下杵(6)が下杵ガイドレール(9)により押し上げられ、白孔(3a)から上記圧縮成型された錠剤が取り出される。

次に、上記クロームドッペーNコーティングを施した杵の糖アルコールを含有する製剤に対する離型性を、従来の合金工具鋼および合金工具鋼にコーティングを施した杵等と比較しながら説明する。

【0025】

【実施例】

【実施例1】

従来の合金工具からなる杵（以下SKS2）に上記の自体公知の手段に従ってクロームドッペーNコーティングを施して杵（以下単に実施例杵ともいう）を得た。上記実施例杵の離型性をSKS2で製造した杵、SUS440Cで製造した杵およびSKS2にダイヤモンド・ライク・カーボン（DLC）コーティングを施した杵とを比較した。杵の離型性を、打錠時に発生する杵の表面に打錠末が付着して錠剤表面に明瞭な刻印を形成しない錠剤（以下刻印不良）の発生状況および杵表面への打錠末の付着（以下杵付着不良）発生状況にて評価した。なお、この打錠の実施においてD-マンニトールを含有する下記の処方の打錠末を用いた。

【0026】

処 方

| | | |
|--------------|------|-----|
| D-マンニトール | 82 | 重量部 |
| コーンスターチ | 14.3 | 重量部 |
| HPC-L | 3.0 | 重量部 |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.7 | 重量部 |

計 100重量部

【0027】

結果は表1に示す通りとなり、SKS2杵、SUS440C杵およびDLCコーティング杵は打錠初期から刻印不良が発生し、打錠不可となったのに対し、実施例杵は打錠初期及び終期においても刻印不良の発生は認められず、杵表面への打錠末の付着発生も認められなかった。

【0028】

【表1】

| 打錠時点 | 刻印不良および杵付着不良の発生状況 | | | |
|------|-------------------|--------|-----------|-------------|
| | 実施例杵 | SKS2 杵 | SUS440C 杵 | DLC コーティング杵 |
| 初期 | なし | 薄い曇りあり | 薄い曇りあり | 薄い曇りあり |
| 終期 | なし | 薄い曇りあり | 薄い曇りあり | 薄い曇りあり |

【0029】

【実施例2】

ランソプラゾール30重量部を含有するランソプラゾール細粒 270重量部、D-マンニトール 204重量部、L-HPC-33 30重量部、セオラス KG-801 30重量部、クロスポビドン 15重量部、無水クエン酸 3重量部、アスパルテーム 9重量部、ストロベリーD 3重量部およびステアリン酸マグネシウム 6重量部を混合して得られる打錠末を図1で示される打錠機で打錠した。杵材質および杵の表面処理は実施例1と同一である。打錠条件は打錠外径7mmφ、重量180mg/錠、打圧0.57tonであった。杵材質・表面処理、20000錠/杵打錠時の結果は下記表2のとおりであった。

【0030】

【表 2】

| 杵材質・表面処理 | 20000 錠/杵 打錠時の結果 |
|-------------|------------------|
| SKS2 杵 | 薄い曇りあり |
| SUS440C 杵 | 薄い曇りあり |
| 実施例杵 | 曇りなし |
| DLC コーティング杵 | 薄い曇りあり |

【0031】

【発明の効果】

本発明の合金工具鋼にクロムドッペーNコーティングを施した杵は、付着性物質を含有する製剤の打錠において、離型性に優れ安定した工業的生産に適した打錠を提供する。

【0032】

【図面の簡単な説明】

【図1】

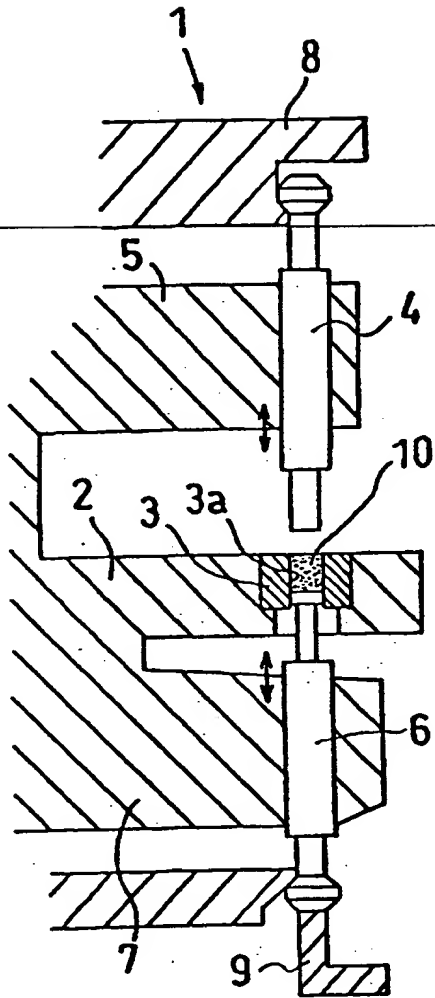
本発明の実施形態の杵を用いた、回転式打錠機の概略断面図である。

【符号の説明】

- 1回転式打錠機、
- 2回転盤、
- 3臼、
- 3 a臼孔、
- 4上杵、
- 5上杵保持盤、
- 6下杵、
- 7下杵保持盤、
- 8上杵ガイドレール、
- 9下杵ガイドレール、
- 10打錠末

【書類名】 図面

【図1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 付着性物質を含有する鋳剤を成型するための打錠機の杵として好適な、優れた離型性を有する打錠用杵を提供する。

【解決手段】 杵にクロームドッペーNコーティング処理をする。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社